

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006092

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-097287
Filing date: 30 March 2004 (30.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2004年 3月30日

出願番号 Application Number: 特願2004-097287

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

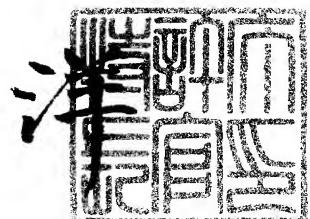
出願人 Applicant(s): ニプロ株式会社

J P 2004-097287

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2005年 4月27日

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 16-031
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 9/08
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 甲斐 俊哉
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 片山 直久
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 横江 淳一
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
 【氏名】 佐藤 誠
【特許出願人】
 【識別番号】 000135036
 【氏名又は名称】 ニプロ株式会社
 【代表者】 佐野 實
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 003919
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有し、平均粒子径約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ の少なくとも1種の粒子からなる固体製剤（A）と、重曹を含有する固体製剤（B）との2つの製剤を含む透析用固体製剤。

【請求項 2】

酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキザロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 3】

酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸塩である、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 4】

前記少なくとも1種の粒子が、塩化ナトリウムを含む核粒子と、該核粒子を覆う塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層とからなる造粒物を含み、該造粒物同士が複数個結合している、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 5】

さらに、核粒子および／またはコーティング層に、有機酸および／またはその塩を含む、請求項4記載の透析用固体製剤。

【請求項 6】

前記固体製剤（A）において、少なくとも1種の粒子が均一に混合されてなる、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 7】

さらに、前記固体製剤（B）が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸塩以外の有機酸塩から選ばれた一種以上の電解質を含む、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 8】

固体製剤（A）および／または固体製剤（B）がブドウ糖を含む、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 9】

有機酸がクエン酸であり、酢酸塩以外の有機酸塩がクエン酸塩である、請求項1記載の透析用固体製剤。

【請求項 10】

塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程（1）、および

工程（1）で得られた粒子に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程（2）

により固体製剤（A）を製造する、請求項1記載の透析用固体製剤の製造方法。

【請求項 11】

工程（2）において、又は工程（2）の後に、ブドウ糖を混合する、請求項10記載の製造方法。

【請求項 12】

核粒子がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、請求項10記載の製造方法。

【請求項 13】

水溶液がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、請求項10記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】透析用固体製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液透析等の血液浄化療法に使用する重炭酸含有透析液を調製するための、電解質成分およびpH調節剤を含む透析用固体製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性腎不全患者等に行われる、血液浄化療法の最も一般的な療法に血液透析療法（人工透析療法）がある。血液透析治療法では、老廃物の除去、除水を行うほかに、血清電解質濃度の改善、酸塩基平衡の是正等を行うことを目的としている。生体内のアルカリ化剤である重炭酸イオンが小分子であることから、透析によって除去され、重篤な低重炭酸イオン血症をきたすことを予防するために、使用する透析液中には大量のアルカリ化剤が必要となる。したがって、アルカリ化剤として重炭酸塩が最適であることは当然であるが、重炭酸透析液では、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸金属塩）を生成し、不安定であること、また、細菌が繁殖しやすいことから、長期間の保存が困難であること等の問題があった。

【0003】

そこで、酢酸が肝臓で代謝され重炭酸に変換されることを利用して、アルカリ補充を図る方法が確立され、安定した透析液を供給できることから、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析液が使用されるようになった。この結果、高いアルカリ濃度が設定できるようになり、充分な重炭酸の補充が可能となったが、一方、酢酸には血管拡張や心機能の抑制作用がみられ、酢酸の代謝の遅い酢酸不耐症患者には、酢酸に起因する透析不均衡症候群の悪化や透析中血中のCO₂が大量に透析液中に失われることで、呼吸抑制が生じる等の問題点が出現した。

【0004】

その後、透析患者の増加や糖尿病などの対象患者の拡大に伴い、透析不均衡症候群の頻度と重症度が高まり、また通常の透析患者でも透析中の不快感が軽微な無症候透析への要求が増えてきたこと、これらの症状の原因として、酢酸の関与が強く疑われたから、現在では、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析から、炭酸水素ナトリウムを用いる重炭酸透析が主流となっている。

【0005】

一般に、重炭酸透析では、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオン等を含む電解質成分、pH調節剤および／またはブドウ糖を含む固体製剤である「A剤」と、重炭酸イオンの炭酸水素ナトリウムからなる固体製剤である「B剤」の2剤構成となっている。これは、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物である炭酸金属塩が生成することを防ぐためである。

【0006】

また、現在市販されている重曹を含む透析製剤の組成は以下に示したように、重曹透析製剤といってもpH調節剤としての酢酸や酢酸ナトリウム等、以前の酢酸透析ほどではないが、2～12mEq/Lの酢酸が入っているのが現状である。

Na ⁺	120～150	mEq/L
K ⁺	0.5～3.0	mEq/L
Ca ⁺	1.5～4.5	mEq/L
Mg ⁺	0～2.0	mEq/L
Cl ⁻	90～135	mEq/L
HCO ₃ ⁻	20～35	mEq/L
CH ₃ COO ⁻	2.0～12	mEq/L
ブドウ糖	0～2.5	g/L

【0007】

当初は、pH調節剤としての2～12mEq/L程度の酢酸または酢酸ナトリウムの添加は問題ないと考えられていたが、酢酸は元来、生体にほとんど存在しないものであるため(0.1mEq/L以下)、最近では透析の長期化に伴い、酢酸に起因すると思われる透析中の頭痛や血圧低下等の臨床症状の発現が問題となっている。また、ダイアライザーの性能の向上等により、酢酸が過度に負荷され循環器に悪影響を及ぼすようになり、酢酸不耐症等、酢酸の毒性は予想以上に強いと言うことが認識されるようになってきた。

【0008】

使用時のカルシウムやマグネシウムの炭酸塩の沈殿を防ぐ目的でクエン酸、クエン酸ナトリウムを使用した製剤に関する技術は従来から知られている(特許文献1)が、酢酸を含有しない製剤(以下、アセテートフリー製剤)に関する処方は開示されていない。また、アセテートフリー製剤に関する技術は、既に公開されているものもあるが(特許文献2)、成分が均一で保存安定性(特に長期の保存安定性)に優れた製剤については、何ら開示されていない。また、重曹と電解質を1つの室に収容した一剤型透析用製剤を製造する目的で、固体有機酸としてクエン酸を使用した製造方法が開示されている(特許文献3～7)が、同時に酢酸ナトリウムを用いた製造方法である。

そこで、酢酸を完全に除去した透析用固体製剤の開発が求められてきた。

【0009】

- 【特許文献1】特開平10-87478号公報
- 【特許文献2】特開2003-339853号公報
- 【特許文献3】特開平6-335527号公報
- 【特許文献4】特開平6-335528号公報
- 【特許文献5】特開平8-092070号公報
- 【特許文献6】特開平8-092071号公報
- 【特許文献7】特開平8-169836号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、酢酸を全く含有せず、かつ成分均一性と保存安定性に優れた透析用固体製剤およびその製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記問題を解決するために鋭意検討を行った結果、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および/又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有し、平均粒子径約100μm～1500μmの少なくとも1種の粒子からなる固体製剤(A)と、重曹を含有する固体製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固体製剤によって、上記課題が解決されることを見だし、本発明に到達した。

【0012】

すなわち、本発明は、

- (1) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および/又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有し、平均粒子径約100μm～1500μmの少なくとも1種の粒子からなる固体製剤(A)と、重曹を含有する固体製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固体製剤、
- (2) 酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキザロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、上記(1)透析用固体製剤、
- (3) 酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピ

ルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸塩である、上記（1）記載の透析用固体製剤、

（4）前記少なくとも1種の粒子が、塩化ナトリウムを含む核粒子と、該核粒子を覆う塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層とからなる造粒物を含み、該造粒物同士が複数個結合している、上記（1）記載の透析用固体製剤、

（5）さらに、核粒子および／またはコーティング層に、有機酸および／またはその塩を含む、上記（4）記載の透析用固体製剤、

（6）前記固体製剤（A）において、少なくとも1種の粒子が均一に混合されてなる、上記（1）記載の透析用固体製剤、

（7）さらに、前記固体製剤（B）が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸塩以外の有機酸塩から選ばれた一種以上の電解質を含む、上記（1）記載の透析用固体製剤。

（8）固体製剤（A）および／または固体製剤（B）がブドウ糖を含む、請求項1記載の透析用固体製剤、

（9）有機酸がクエン酸であり、酢酸塩以外の有機酸塩がクエン酸塩である、上記（1）記載の透析用固体製剤、

（10）塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程（1）、および

工程（1）で得られた粒子に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程（2）

により固体製剤（A）を製造する、透析用固体製剤の製造方法、

（11）前記工程（2）において、又は工程（2）の後に、ブドウ糖を混合する、上記（10）記載の透析用固体製剤の製造方法、

（12）前記核粒子がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、上記（10）記載の透析用固体製剤の製造方法、および

（13）前記水溶液がクエン酸および／又はクエン酸塩を含有する、上記（10）記載の透析用固体製剤の製造方法

に関する。

【発明の効果】

【0013】

本発明の透析用固体製剤は、酢酸および酢酸塩を全く使用せず、生体内にも存在する酸である有機酸（例えは、クエン酸）および／または有機酸塩（例えは、クエン酸ナトリウム）を使用することに特徴がある。これにより、アセテートフリーの重曹透析液を調製することができる。

従来の透析用固体製剤においては、酢酸および／または酢酸塩が含まれていたのに対し、本発明の透析用固体製剤では、酢酸および酢酸塩を一切含まず、炭酸水素ナトリウムを主たるアルカリ化剤として含有するため、より生理的な処方であり、透析患者（特に酢酸不耐性患者）等への酢酸に起因する悪影響を防止することができる。また、本発明の透析用固体製剤は、含量均一性が良く、保存安定性に優れており、透析療法を実施している医療機関に十分な量を保管しておくこともできる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の透析用固体製剤は、水に溶解させて、重曹含有透析液を調製するための固体製剤であり、以下の固体製剤（A）および固体製剤（B）を含んでいる。

固体製剤（A）は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、pH調節剤として、酢酸以外の有機酸および／または酢酸塩以外の有機酸塩を含んでいる。さらに、本発明の固体製剤（A）は、ブドウ糖を含んでいてもよい。

固体製剤（A）は、すくなくとも1種の粒子からなる。固体製剤（A）中の全ての粒子

の平均粒子径は、約100～1500μmであることが好ましく、含量均一性の観点からさらに好ましくは約100～800μmで、最も好ましくは、約180～800μmである。少なくとも1種の粒子としては、種々公知の造粒方法によって得られる造粒物やそれらの結合物、あるいは単なる粉末等の粒子も含まれる。これらの粒子は、固形製剤(A)中で均一に混合されていることが好ましい。

【0015】

少なくとも1種の粒子が造粒物を含む場合、該造粒物は、塩化ナトリウムを含む核粒子が、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層に覆われた造粒物であることが好ましい。

塩化ナトリウムを含む核粒子は、塩化ナトリウムを含有する化合物からなる粒子である。該核粒子は塩化ナトリウムを含有していればよく、塩化ナトリウム単独からなる粒子であっても、又は塩化ナトリウム以外に、酢酸以外の有機酸（例えは、クエン酸等）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えは、クエン酸ナトリウム等）を含有していてもよい。核粒子の平均粒子径は特に限定されないが、通常、平均粒子径は約15μm～700μm程度である。

塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれた一種以上の電解質を含有するコーティング層は、核粒子を実質的に被覆する層であり、必ずしも完全に核粒子を被覆していなくてもよい。該コーティング層は、前記の各成分以外に、酢酸以外の有機酸（例えはクエン酸）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えは、クエン酸ナトリウム）を含有していてもよい。さらに、該コーティング層は、含有する電解質の含量均一性を有していることが好ましい。

【0016】

本発明においては、前記造粒物同士が複数個結合していることが好ましい。粒子同士が複数個結合する形態としては、最初に全ての核粒子表面が単独でコーティング層によって被覆された造粒物が生成し、その次に該粒子同士がコーティング層を介して結合する場合や、最初に核粒子同士が付着し、その上からコーティング層が形成される場合、あるいは、それらの結合した造粒物同士がさらにコーティング層を介して結合する場合などが考えられる。また、核粒子の表面に該コーティング層が形成されるが、最後まで単独で存在する造粒物が存在する可能性もあるが、いずれも本発明の目的である成分の均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤を形成する上で同様の効果がある。

【0017】

本発明における好ましい電解質組成の1例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸からなる組成が挙げられる。さらに該組成に、ブドウ糖および／またはクエン酸ナトリウムを配合しても良い。各電解質の組成物の好ましい配合量は、透析液として適切な濃度に希釀した場合に下記の表の範囲になるように、適宜決定できる。

N a +	1 2 0 ~ 1 6 0	m E q / L
K +	0 . 5 ~ 3 . 0	m E q / L
C a +	1 . 5 ~ 4 . 5	m E q / L
M g +	0 ~ 2 . 0	m E q / L
C l -	9 0 ~ 1 3 5	m E q / L
H C O 3 -	2 0 ~ 3 5	m E q / L
C H 3 C O O -	2 . 0 ~ 2 0	m E q / L
ブドウ糖	0 ~ 2 . 5	g / L

【0018】

本発明に用いる酢酸以外の有機酸としては、固体有機酸が好ましく、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれた一種以上の有機酸が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸である。

有機酸としてクエン酸を使用する場合は、使用時のpHを約7.2～7.4に調節する

ために必要な量を添加すればよいが、この量は、固体製剤（B）中に含まれる重曹の量に依存する。

【0019】

酢酸塩以外の有機酸塩としては、固体有機酸塩が好ましく、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれた一種以上の有機酸塩が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸ナトリウムである。

有機酸塩としてクエン酸ナトリウムを使用する場合は、使用時のpHを約7.2~7.4に調節するために必要な量を添加すればよいが、この量は、固体製剤（B）中に含まれる重曹の量に依存する。

【0020】

本発明の固体製剤（B）は重曹を含有する固体製剤であれば特に限定されないが、重曹の含有量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に、重曹由来のナトリウムが約120~160mEqの範囲であることが好ましい。固体製剤（B）は、さらにブドウ糖を含んでいてもよい。

また、本発明の透析用固体製剤は、固体製剤（A）および固体製剤（B）と、それ以外の固体製剤中にブドウ糖を含んでいてもよい。

【0021】

本発明の透析用固体製剤の製造方法としては、種々公知の透析用固体製剤の一般的な造粒方法を用いることができ、例えば、流動層造粒法、転動流動層造粒法、二重缶式攪拌造粒法のような攪拌造粒法、押し出し造粒法等の湿式造粒法が挙げられる。このうち、流動層造粒法を用いることが好ましく、さらに転動流動層造粒法を用いることが好ましい。

【0022】

本発明の製造方法においては、塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧し、乾燥させる工程（1）、および工程（1）で得られた粒子に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程（2）により固体製剤（A）を製造することが好ましい。クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子には、造粒工程を経たものに限らず、単なるクエン酸および／又はクエン酸塩の粉末等も含まれる。

さらに、前記工程（2）において、あるいは工程（2）の後に、ブドウ糖を混合する工程を含んでいてもよい。

【0023】

本発明の製造方法において用いる、前記核粒子はクエン酸および／又はクエン酸塩を含有していてもよく、また、前記水溶液は、前記の各成分の中どれか一種類以上を含有する以外に、酢酸以外の有機酸（例えば、クエン酸）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム）を加えて水溶液とすることもできる。

【0024】

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。なお、本発明は、以下にあげる実施例により限定されるものではない。

【実施例1】

【0025】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸83.9重量部を、精製水253.9重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部に吸気温度80°C、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA-1剤とした。さらに、A-1剤1155重量部に対して、ブドウ糖164重量部および炭酸水素ナトリウムの385重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれA-2剤およびB剤として

透析用固形製剤を得た。

【実施例 2】

【0026】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部及びクエン酸26.2重量部を、精製水196.1重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸ナトリウム88.3重量部の混合粉末に、吸気温度80°C、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA-1剤とした。さらに、A-1剤1186重量部に対して、ブドウ糖164重量部および炭酸水素ナトリウムの385重量部をそれぞれ別にアルミ包装し、それぞれA-2剤およびB剤として透析用固形製剤を得た。

【実施例 3】

【0027】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部、クエン酸ナトリウム88.3重量部及びクエン酸83.9重量部を、精製水2400重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部に、吸気温度80°C、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA-1剤とした。

【実施例 4】

【0028】

塩化カリウム24.4重量部、塩化カルシウム30.1重量部、塩化マグネシウム16.6重量部およびクエン酸ナトリウム88.3重量部を、精製水1750重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム1000重量部およびクエン酸の混合粉末に、吸気温度80°C、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する顆粒状粒子を得た。この顆粒状粒子をアルミ包装しA-1剤とした。

【実施例 5】

【0029】

実施例1と同様にして、顆粒状粒子（第一の粒子）を得た（平均粒子径約 $500\mu\text{m}$ ）。これとは別に、25w/w%のブドウ糖水溶液1000gを調製した。平均粒子径 $180\mu\text{m}$ のブドウ糖粉末1000重量部を転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度60°C、ローター回転数300rpmの条件下で前記ブドウ糖水溶液500gを噴霧し、平均粒子径が約 $450\mu\text{m}$ のブドウ糖粒子（第二の粒子）を得た。第一の粒子2221.9重量部に、第二の粒子315重量部に添加し、V型混合機で混合し、アルミ包装しA剤とした。

【0030】

(試験例 1)

上記実施例1～4で得られた各試料のA-1剤および実施例5で得られたA剤から、任意に10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製した。該水溶液中の各成分含量を測定し、理論値に対する測定した含量の平均値の割合(%)及びCV(%)（変動係数）を表1に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウム、はイオンクロマトグラフ、クエン酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。測定結果を表1に示す。

表1において、すべての試料について、各成分の含量および均一性は良好であった。

【0031】

【表1】

	Na	K	Ca	Mg	クエン酸	Cl	ブドウ糖
実施例1	100.2 ± 0.22	99.5 ± 0.21	99.6 ± 0.47	98.1 ± 0.36	98.3 ± 0.25	101.2 ± 0.12	—
実施例2	101.7 ± 0.12	98.3 ± 0.33	98.4 ± 0.41	99.1 ± 0.35	99.1 ± 0.36	101.1 ± 0.35	—
実施例3	101.6 ± 0.43	100.3 ± 0.61	99.4 ± 0.25	98.6 ± 0.32	98.7 ± 0.38	101.2 ± 0.35	—
実施例4	100.1 ± 0.15	99.6 ± 0.52	100.1 ± 0.27	99.1 ± 0.13	99.6 ± 0.41	100.9 ± 0.42	98.7 ± 0.67
実施例5	100.3 ± 0.16	98.6 ± 0.23	100.4 ± 0.31	99.5 ± 0.38	98.4 ± 0.25	100.8 ± 0.26	99.4 ± 0.71

平均値±CV(%)

【0032】

(試験例2)

実施例1、実施例2および実施例5のA剤（A-1剤）を、各々50gサンプリングし、アルミ包装容器に充填し、安定性試験用サンプルを各実施例についてサンプルずつ作成した。安定性試験用サンプルを、40℃、湿度75%の条件下で保管し、保管開始時および1箇月後に、安定性試験用サンプル中の固体剤について、性状及び含量を測定した。性状及び含量の測定結果を表2に示す。表2の結果から明らかなように、実施例1、2および5のいずれの剤も、40℃、湿度75%の条件下で、1箇月間の安定性を維持していた。

【0033】

【表2】

		開始時	1箇月
実施例 1	性状	白色の粉末	白色の粉末
	含有量	Na	100.2±0.22
	K	99.5±0.21	99.1±0.32
	Ca	99.6±0.47	99.4±0.42
	Mg	98.1±0.36	99.1±0.36
	クエン酸	99.3±0.39	100.2±0.46
	Cl	101.2±0.12	100.9±0.41
	Glu	—	—
実施例 2	性状	白色の粉末	白色の粉末
	含有量	Na	101.7±0.12
	K	98.3±0.33	99.2±0.26
	Ca	98.4±0.41	98.9±0.35
	Mg	99.1±0.35	99.6±0.46
	クエン酸	99.1±0.36	99.6±0.43
	Cl	101.1±0.35	100.9±0.24
	Glu	—	—
実施例 5	性状	白色の粉末	白色の粉末
	含有量	Na	100.3±0.16
	K	98.6±0.23	100.5±0.28
	Ca	100.4±0.31	100.1±0.31
	Mg	99.5±0.38	99.9±0.37
	クエン酸	98.4±0.25	98.9±0.41
	Cl	100.8±0.26	101.3±0.53
	Glu	99.4±0.71	99.1±0.62

【産業上の利用可能性】

【0034】

本発明の透析用固形製剤は、透析治療実施前に水に溶解し、透析液として医療用に用いることができる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】酢酸を全く含有せず、かつ成分均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤およびその製造方法を提供する。

【解決手段】塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有し、平均粒子径約 $100\text{ }\mu\text{m}\sim 1500\text{ }\mu\text{m}$ の少なくとも1種の粒子からなる固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤。

【選択図】なし

出願人履歴

0 0 0 1 3 5 0 3 6

20010403

名称変更

大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号

ニプロ株式会社